

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06009725 A

(43) Date of publication of application: 18.01.94

(51) Int. Cl

C08F220/00

A61K 6/08

A61L 15/00

A61L 33/00

C07D211/14

C07D213/30

C07D215/10

C07D219/02

C08F220/34

C08F220/34

C08F220/38

C08F220/60

C08F220/60

(21) Application number: 04274577

(22) Date of filing: 13.10.92

(30) Priority: 18.10.91 JP 03299958

(71) Applicant: KURARAY CO LTD

(72) Inventor: IMAZATO SATOSHI

TORII MITSUO

TSUCHIYA HIROHIKO

NISHIDA KOJI

YAMAUCHI JUNICHI

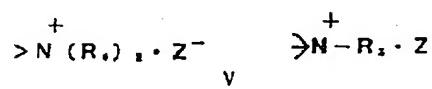
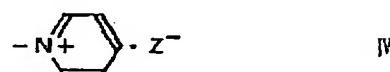
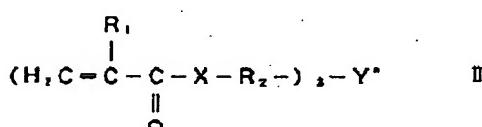
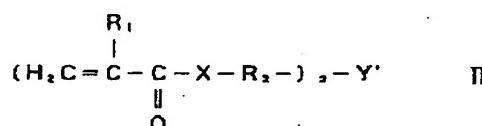
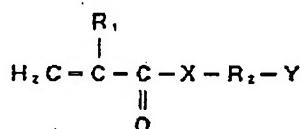
(54) ANTIFUNGAL POLYMERIZABLE COMPOSITION
AND POLYMER AND ARTICLE OBTAINED
THEREFROM

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a polymer having improved antifungal properties and resistance to the leaching of the antifungal component therefrom by polymerizing an ethylenically unsaturated monomer with a specified mono- to tri-functional antifungal monomer.

CONSTITUTION: An ethylenically unsaturated monomer is copolymerized with 0.01-50 wt. % monomer selected from among antifungal mono- to tri-functional compounds of formulas I-III (wherein R₁ is H or CH₃; R₂ is 2-18C alkyne; R₃ is H or 1-18C alkyl; R₄ is CH₃, CH₂CH₃ or CH₂CH₂OH; X is O, S or NH; Z is Cl or Br; Y is a group of formula IV or the like; Y' is a group of formula V or the like; and Y'' is a group of formula VI or the like) in the presence of a polymerization initiator.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-9725

(43)公開日 平成6年(1994)1月18日

(51)Int.Cl.⁵
C 08 F 220/00
A 61 K 6/08
A 61 L 15/00
33/00
C 07 D 211/14

識別記号 MLY
府内整理番号 7242-4J
7019-4C
7108-4C
Z 7167-4C
9165-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-274577
(22)出願日 平成4年(1992)10月13日
(31)優先権主張番号 特願平3-299958
(32)優先日 平3(1991)10月18日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

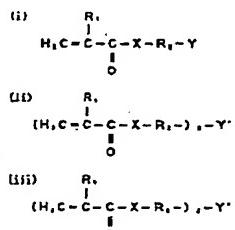
(71)出願人 000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津1621番地
(72)発明者 今里 聰
大阪府吹田市千里山高塚12-1
(72)発明者 鳥居 光男
大阪府吹田市千里山東2-17
(72)発明者 土谷 裕彦
奈良県奈良市敷島町2-546-37
(72)発明者 西田 幸二
岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ
レ内

最終頁に続く

(54)【発明】 合成組成物、それより得られるポリマーおよび用品

(57)【要約】 (修正有) 織への有害作用のない。

【構成】 重合性单量体、重合開始剤および下記に示す化合物(i)から(iii)のうち少なくとも1つを含有してなる抗菌性重合性組成物、それより得られるポリマーおよび成形品。



R₁: HまたはCH₂

R₂: C₂~C₁₈のアルキレン基

R₃: HまたはC₁~C₁₈のアルキル基

R₄: CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂OH

X: O、S、NH

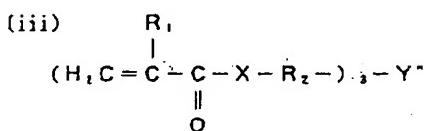
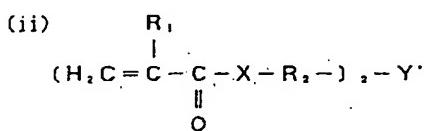
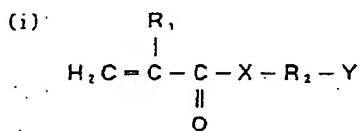
Z: Cl、Br、Y、Y'、Y''は特定の置換基。

【効果】 抗菌成分が水に非溶出性で抗菌性が永続し、かつ抗菌性が成形品表面のみに限定されるので、生体組

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エチレン系不飽和モノマー、下記一般式(i)ないし(iii)で示される抗菌性を有する単官能性ないし3官能性化合物から選ばれる少なくとも1種のモノマーおよび重合開始剤を含んでなる重合性組成物。

【請求項2】 単官能性エチレン系不飽和モノマーと下記一般式(i)で示される単官能性抗菌性モノマーを重合開始剤の存在下に重合して得られる抗菌性リニアコポリマー。



R₁: HまたはCH₃

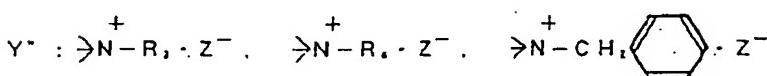
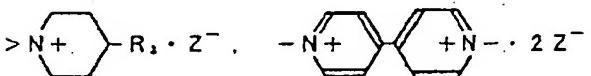
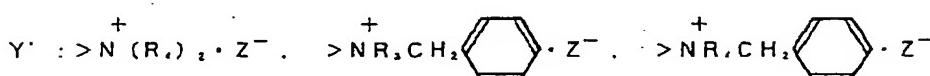
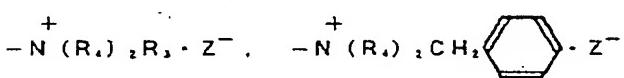
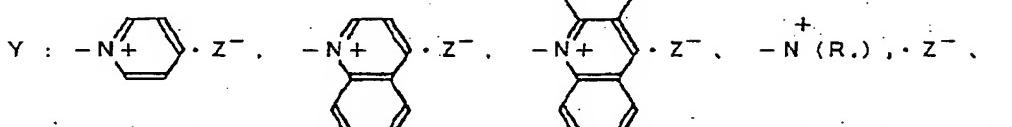
R₂: C₂~C₁₀のアルキレン基

R₃: HまたはC₁~C₁₀のアルキル基

R₄: CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂OH

X: O、S、NH

Z: Cl、Br



【産業上の利用分野】本発明は不溶性抗菌性ポリマーを製造し得る重合性組成物に関するものであり、更に詳し

【発明の詳細な説明】

【0001】

くは、抗菌成分が溶出しない非溶出型抗菌性ポリマーを製造し得る重合性組成物、それから得られるポリマー並びにメディカル用品に関する。本発明により製造されるメディカル用品は、歯科用材料（接着剤、コーティング剤、コンポジットレジン等）、人工血管、人工皮膚、創傷被覆材、カテーテル、縫合糸、コンタクトレンズ、ボーンセメントなどがある。

【0002】

【従来の技術】従来から抗菌性を有するポリマーは知られており、その1例は溶出性の抗菌成分を含むポリマーである。抗菌性を示すためには、抗菌成分が細菌などに取り込まれるか、または細菌を取り込んで死滅または不活性化することが必要と考えられており、そのために抗菌成分は溶出して細菌と自由に接触することが必要と考えられていた。例えば工業技術院 研究開発資料「金属・無機・高分子材料」第9集934~939頁Synt hesis and Antibacterial Activities of Copolymers Having a Quaternary Salt Groupでは、4級アンモニウムクロリド基含有のANコポリマーを溶解し、その*Bacillus subtilis*や*Staphylococcus aureus*に対する抗菌性を認めている。またJP-A 62-201806は公知のカオチン界面活性剤のセチルピリジニウム塩を含有する歯科用抗菌性組成物を開示する。

【0003】しかし抗菌成分が溶出すると、経時に抗菌性が低下し、抗菌成分がなくなればその抗菌性は失われる。また抗菌成分は正常組織に対し為害作用を与えることが多く、溶出した抗菌成分は正常組織にも移行するためその為害作用をなくすことはできなかった。さらに抗菌剤の配合により材料の機械的性質も低下する問題もあった。

【0004】歯科材料の分野における抗菌性の問題につき、以下に述べる。歯牙の代表的な疾患であるう蝕は、口腔内の微生物によって産生される酸によりエナメル質が溶解されることによって発症する。なかでもミユータンス菌 (*Streptococcus mutans*) は、う蝕の重要な原因菌として挙げられている。また、歯周組織の疾患である歯周炎も、口腔内細菌が原因となって発症するとされている。いずれの疾患の予防にも、これら口腔内細菌による歯質表面への歯垢の形成を防ぐこと、あるいは形成された歯垢を速やかに除去することが重要とされており、このため歯磨きの励行が推奨されている。

【0005】一方、レジン材料やコンポジットレジン等の歯科用材料でう蝕部分の充填修復や欠損部の補綴処置（例えば義歯）を行うと、これら材料の表面は細菌の付着に基づく歯垢が形成されやすいため、歯垢の除去が二次う蝕や歯周炎の防止に重要とされている。

【0006】う蝕の予防法としては、酸性フッ素リン酸溶液やフッ化ジアミン銀溶液等の歯質への塗布、いわゆるフッ素塗布によりエナメル質の耐酸性を向上する方法が一般的に行われている。また、歯垢の形成、特に歯科材料表面の歯垢の形成を防ぐ方法として、材料の立場からいくつか試みがなされている。その試みの1つとして歯科材料に抗菌剤を配合することが試みられており、クロロヘキシジンを配合したコンポジットレジン（竹村金造ら、日本歯科保存学会誌、第26巻第2号540~547ページ、1983年）やメトロニダゾールを配合したリン酸カルシウム系セメント（岩久正明ら、日本歯科保存学会誌、第30巻第5号1444~1448ページ、1987年）などが報告されている。

【0007】しかしながら、このように抗菌剤を単に歯科材料に配合するだけでは抗菌剤が短期間に溶出してしまい、抗菌効果の持続の点で満足のできるものではなかった。また、抗菌剤の配合により材料の機械的性質も低下するという問題があった。さらに、歯科用組成物より抗菌剤が溶出することは、歯科用組成物表面だけでなく、その周囲の口腔内細菌叢への影響が懸念される。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、上記の問題を解決し抗菌成分が溶出しないポリマーを製造すべく研究し、本発明を完成した。

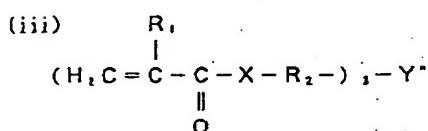
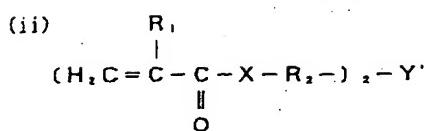
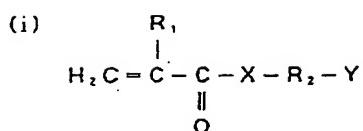
【0009】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、エチレン系不飽和モノマー、下記一般式1ないし11で示される抗菌性を有する単官能性ないし3官能性化合物から選ばれる少なくとも1種のモノマーおよび重合開始剤を含んでなる重合性組成物を提供する。また、単官能性エチレン系不飽和モノマーと下記一般式1で示される単官能性抗菌性モノマーを重合開始剤の存在下に重合して得られる抗菌性リニアーポリマーを提供する。また、単官能性または多官能性エチレン系不飽和モノマーと下記一般式1ないし11で示される抗菌性モノマーを重合開始剤の存在下に重合して得られる抗菌性架橋ポリマーをも提供する。さらに、上記リニアーポリマーを成形して得られる不溶性抗菌性メディカル用品および、上記架橋ポリマーを成形して得られる不溶性抗菌性メディカル用品を提供する。

【0010】本発明の組成物から得られるポリマーは抗菌活性部を有するが、その抗菌部はポリマーから解離溶出しない。従来の考えでは、本ポリマーの構造で抗菌性を示す理由を説明できないが、ポリマーと接触する細菌に対し抗菌性部が何らかの作用を及ぼし、細菌を死滅または不活性化するものと考えられる。

【0011】

【化2】



R_1 : HまたはCH₃

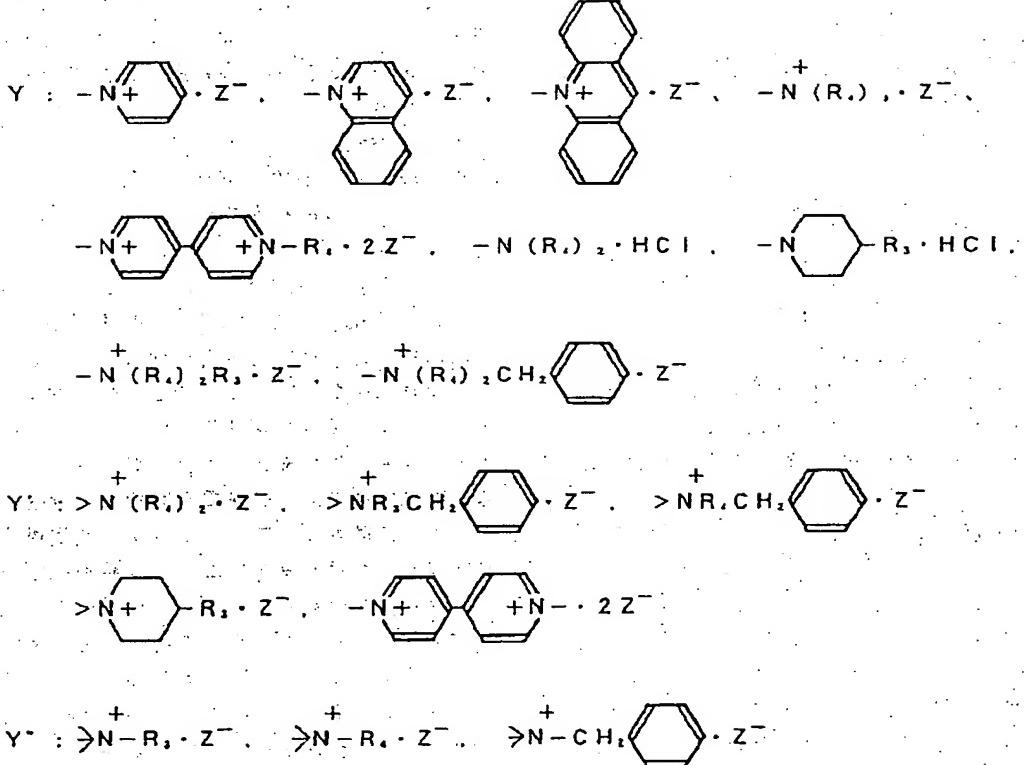
R_2 : C₂~C₁₀のアルキレン基

R_3 : HまたはC₁~C₁₀のアルキル基

R_4 : CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂OH

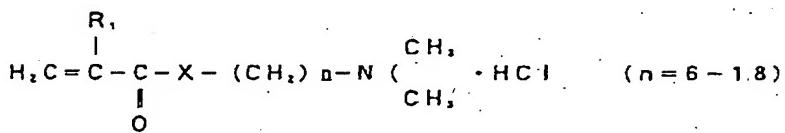
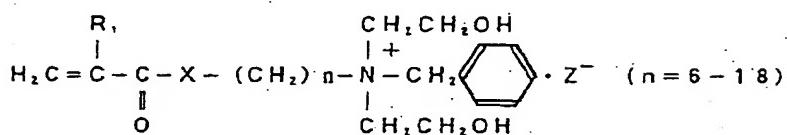
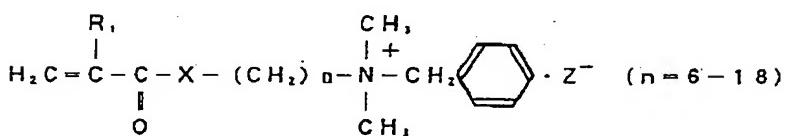
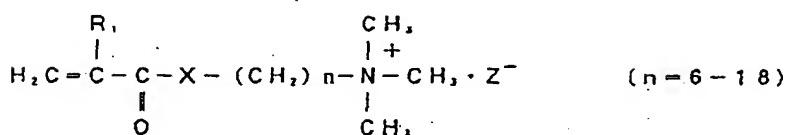
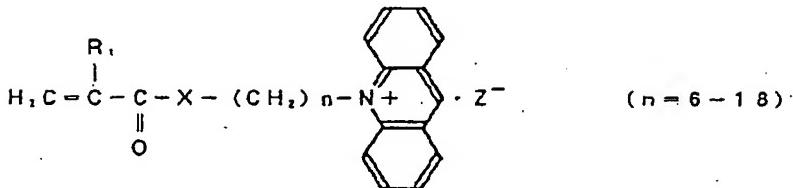
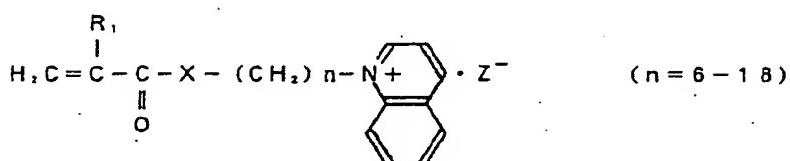
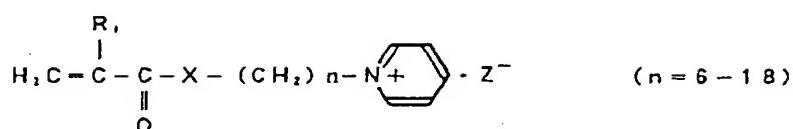
X: O、S、NH

Z: Cl、Br

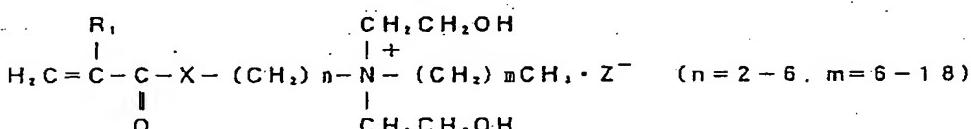
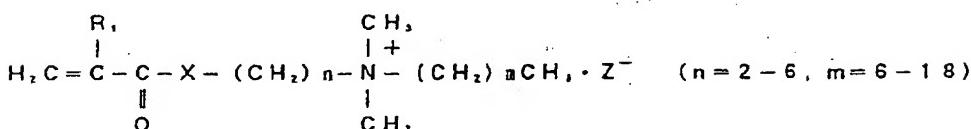
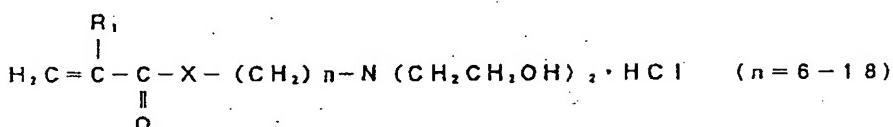
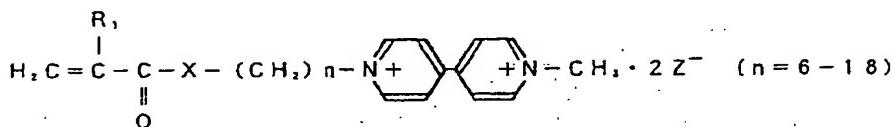
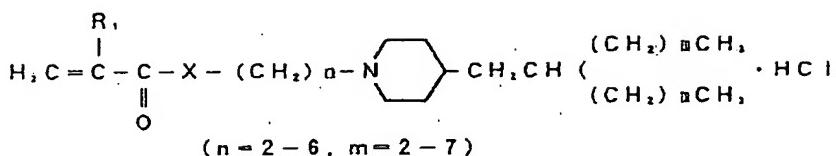
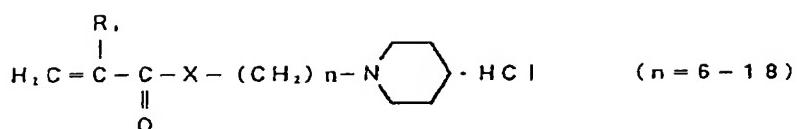


【0012】具体的な抗菌モノマーの例として、以下のものが挙げられる。

(i) の化合物として、
【化3】



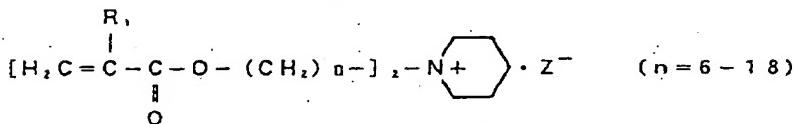
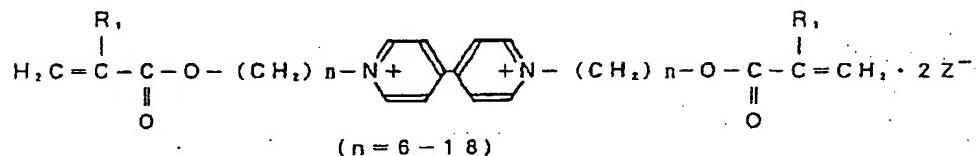
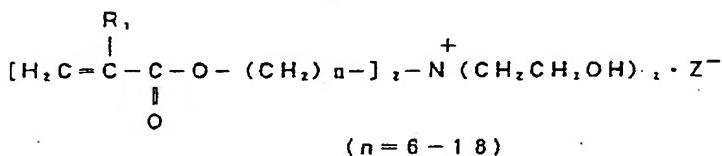
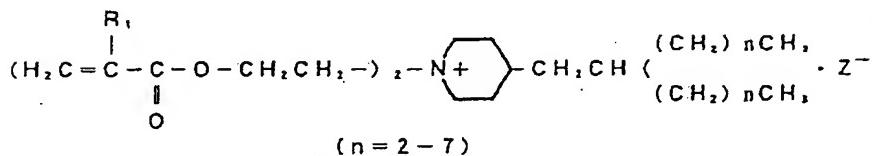
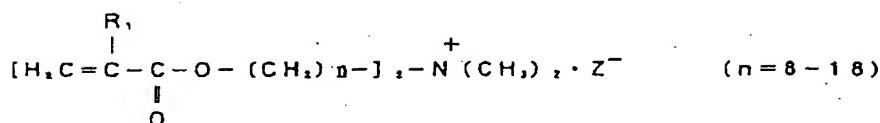
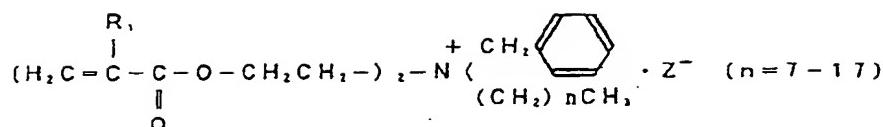
【化4】



R₁: HまたはCH₃、 X: O、 S、 NH、 Z: ClまたはBr

【0013】 (ii) の化合物として、

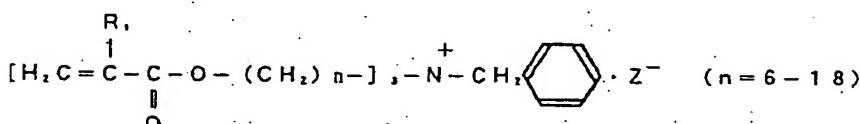
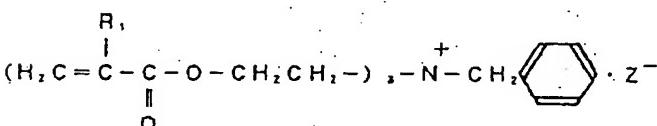
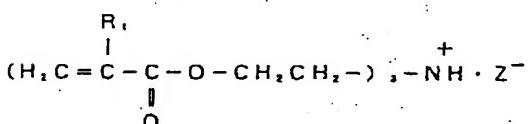
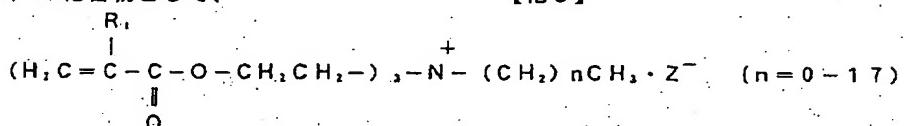
【化5】



R₁: HまたはCH₃、 Z: ClまたはBr

【0014】(iii) の化合物として、

【化6】



R₁: HまたはCH₃、 Z: ClまたはBr

【0015】上記抗菌モノマーは組成物中にO. O 1~50重量%加えられるのが好ましい。O. O 1重量%以

下では抗菌効果が不十分であり、50重量%以上ではポリマー（硬化物）の物性の低下をきたし好ましくない。

【0016】本発明の組成物は、目的とするポリマーを製造するためのものであり、使用者が使用時に重合したい用途のために、重合性組成物で使用者に供給できる。ポリマーの形状で使用する目的にはポリマーで供給できる。熱可塑性や易成形性が必要な用途には、単官能性モノマーを重合したリニアーポリマーが望ましい。硬度、耐熱性、強度などが要求される用途には、少なくとも1種の多官能性モノマーを含むモノマー混合物を重合した架橋ポリマーが望ましい。多官能性モノマーの種類および量は、目的により選べば良い。

【0017】本発明により得られるポリマーは抗菌性を有するから、メディカル用品に使用するのが望ましい。勿論、メディカル用途以外で抗菌性が必要な日用品、工業用品に使用できるのは当然である。本発明で得られる成形品は、組成物を塗布または型に注入し重合を行って製造する塗膜、フィルムや成形物である。さらにリニアーポリマーまたは部分架橋ポリマーを周知の成形法で成形するフィルム、コーティング塗膜、繊維、中空糸（体）、成形物を含む。

【0018】以下具体的な用途について説明する。歯科用としてはコンポジットレジン、接着材、小窓裂講填塞材、義歯、義歯床用レジン、コーティング材、暫間修復用レジン、レジン系セメント、人工歯根等として用いることができる。歯科材料表面は常に口腔内に晒されているため口腔内常在菌がよく繁殖する。そのため本発明の用途としては最も効果的なものの一つである。整形外科用途としてはボーンセメント、人工骨、人工関節等が挙げられるが、人工骨としては骨表面のコーティング材として用いるのがより好適である。外科用途としては縫合糸、人工血管、創傷被覆材、人工皮膚などが挙げられる。眼科用としてはソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズに好適に用いられるが、特に含水率の高いソフトコンタクトレンズではレンズ内での菌の繁殖がしばしば認められるためより効果的である。その他、医療用ディスポーサブルチューブ、カテーテル等にも用いられる。これらは前記成分の他に、有機ポリマー、充填材、安定剤、着色剤等をその目的に応じて適宜組み合わせて構成される。以下にこれら重要な構成成分について説明する。

【0019】本発明において用いられる重合性单量体としては α -シアノアクリル酸、（メタ）アクリル酸、ウレタン（メタ）アクリル酸、クロトン酸、桂皮酸、ソルビン酸、マレイン酸、イタコン酸などの1価又は2価アルコールとのエステル類さらに、N-イソブチルアクリルアミドのような（メタ）アクリルアミド類、酢酸ビニルなどのようなカルボン酸のビニルエステル類、ブチルビニルエーテルのようなビニルエーテル類、N-ビニルピロリドンのようなモノーN-ビニル化合物、スチレン誘導体などが挙げられるが特に下記のような一官能性、多官能性の（メタ）アクリル酸エステル類およびウレタ

ン（メタ）アクリル酸エステル類が好適である。なお本発明では（メタ）アクリル酸によりアクリル酸とメタクリル酸を示すものとする。

【0020】(i) 一官能性モノマー

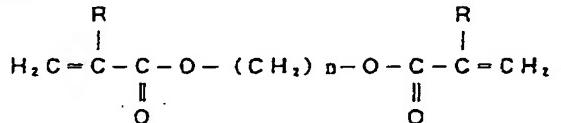
（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸n-もしくはi-プロピル、（メタ）アクリル酸n-、i-もしくはt-ブチル、2-ヒドロキシエチル

（メタ）アクリレート、シロキサン二（メタ）アクリレートなど。

【0021】(ii) 二官能性モノマー

一般式が

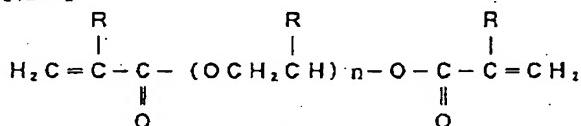
【化7】



（ここでnは3～20の整数、Rは水素またはメチル基を表わす。）で示される化合物。例えばプロパンジオール、ブタンジオール、ヘキサンジオール、オクタンジオール、ノナンジオール、デカンジオール、エイコサンジオールなどのジ（メタ）アクリレート類。

【0022】一般式が

【化8】

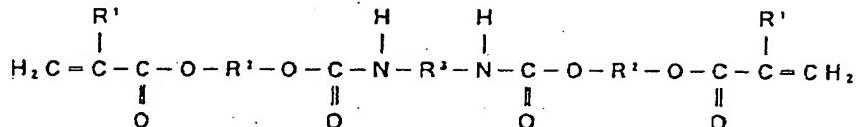


（ここでnは1～14の整数、Rは水素またはメチル基を表わす。）で示される化合物。例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ドデカエチレングリコール、テトラデカエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、テトラデカプロピレングリコールなどのジ（メタ）アクリレート類の他、グリセリンジ（メタ）アクリレート、2,2-ビス[4-(3-メタクリロイルオキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]プロパン(Bis-GMA)、ビスフェノールAジメタクリレート、ネオペンチルグリコールジ（メタ）アクリレート、2,2-ジ(4-メタクリロキシポリエトキシフェニル)プロパン(1分子中にエトキシ基2～10)、1,2-ビス(3-メタクリロキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)ブタンなど。

【0023】(iii) 三官能性以上のモノマー
トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレート、ペントエリスリトールテトラ（メタ）アクリレートなど。

【0024】(iv) ウレタン（メタ）アクリレート系
ヒドロキシル基を有する（メタ）アクリレート单量体2モルとジイソシアネート1モルの反応生成物、両末端NCOのウレタンプレポリマーとヒドロキシル基を有する（メタ）アクリレート单量体の反応生成物などが挙げら

れ、かかる反応生成物の構造は次式に示すものが挙げられる。

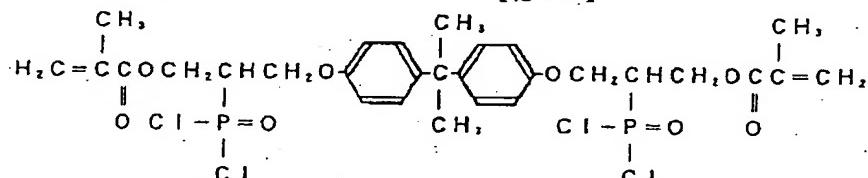
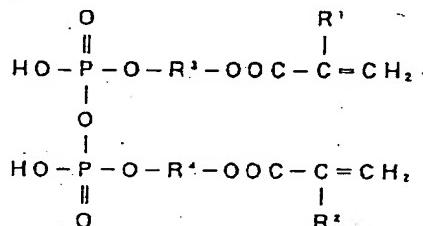


(ここでR¹は水素またはメチル基、R²はアルキレン基、R³は有機残基である。)

【0025】重合性単量体として、リン酸基、カルボキシル基のごとき酸性基を有する化合物も用いることができる。これらの例を以下に示す。

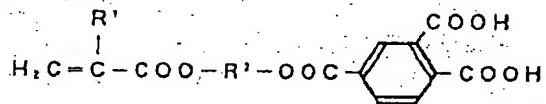
(i) リン酸基を含むもの

【化10】



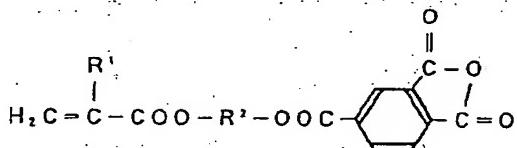
【0027】(iii) カルボキシル基を有するもの

【化13】



及びその無水物

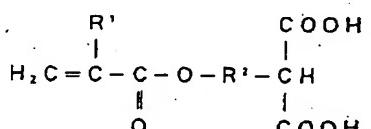
【化14】



(R¹は水素又はメチル基、R²は有機残基。)
例えば4-メタクリロイルオキシエチルトリメリテート無水物がある。

【0028】

【化15】

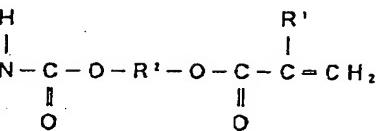


(R¹は水素又はメチル基、R²は有機残基。)

例えば

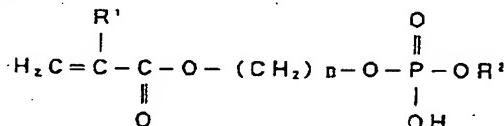
【化16】

【化9】



(R¹、R²は水素又はメチル基、R³、R⁴は有機残基。)

【化11】

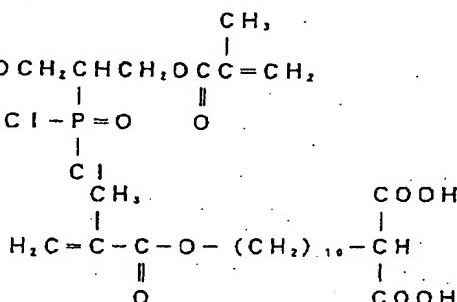


(R¹は水素又はメチル基、R²は水素又はフェニル基、nは2~14の整数。)

【0026】(ii) 側鎖として水酸基を有する(メタ)アクリル酸エステルとリン酸クロライドとの反応生成物。

例えば次式に示されるようなものがある。

【化12】



【0029】本発明において必要によって添加される充填材(フィラー)としては、石英粉末、アルミナ粉末、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、フルオロアルミニシリケートガラス、硫酸バリウム、酸化チタン、ジルコニア粉末、ガラス粉末、超微粒子シリカおよび有機成分と無機成分を含有する有機複合フィラーなどを用いることができる。また、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル等のポリマー粉末などが必要に応じて添加される。かかるガラスとしては、シリカガラス、ソーダ石灰ケイ酸ガラス、ホウケイ酸ガラス、バリウムボロアルミニシリケートガラス、アルミナケイ酸ガラス、ストロンチウムボロアルミニシリケートガラス、合成シリカ、チタニウムシリケートガラスなどが挙げられる。

【0030】本発明において使用する無機充填材には、表面処理をして用いることが望ましい。表面処理剤としては、アーメタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、ビニルトリクロロシラン、ビニルトリエトキシシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリアセトキシシランおよびビニルトリ(メトキシエトキシ)シラン等の有機ケイ素化合物が用いられ、シラン化は、通常の方

法により行われる。

【0031】本発明において用いられる重合開始剤としては、ベンゾイルパーオキサイド、クメンハイドロパーオキサイドなどの過酸化物、トリブチルボラン、ベンゾイルパーオキサイドー芳香族第3級アミン系、芳香族スルフィン酸（またはその塩）ー芳香族第2級または第3級アミニアシルパーオキサイド系などの常温重合開始剤が挙げられる。更にカンファーキノン、カンファーキノンー第3級アミン系、カンファーキノンー過酸化物、カンファーキノンーアルデヒド系、カンファーキノンーメルカプタン系、アシルフォスフィンオキサイドなどの光重合開始剤を挙げることができる。また、紫外線照射による光重合を行う場合には、ベンゾインメチルエーテル、ベンジルジメチルケタール、ベンゾフェノン、2-メチルチオキサントン、ジアセチル、ベンジル、アゾビスイソブチロニトリル、テトラメチルチウラムジスルフィドなどが好適である。

【0032】また、本発明の組成物には、所望により、重合禁止剤、着色剤、蛍光剤、紫外線吸収剤等を添加することができる。

【0033】

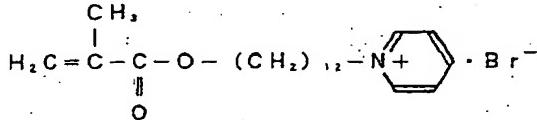
【実施例】以下本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0034】実施例1

Bis GMA 70重量部、トリエチレングリコールジメタクリレート30重量部、抗菌成分として下記に示す化合物1を2重量部、カンファーキノン1重量部、ジメチルアミノエチルメタクリレート2重量部より成る混合物17重量部と γ -メタクリロキシプロピルトリメトキシシランで表面処理した石英粉（平均粒径2.4μm）83重量部を混合し、歯科用コシポジットレジンを試作した（組成物I'）。該組成物を用いて直径10mmφ、厚さ2mmの円盤状試験片を重合して作製し、エチレンオキサイドガス滅菌を行った後、評価方法A、A'、B、B'に従い抗菌性を評価した。結果を表1に示す。

（化合物1）

【化17】



【0035】（抗菌性の評価）

評価方法A：調製したBH1（ブレインハートインフュージョン）寒天平板上に、一夜培養したミュータンス菌（*Streptococcus mutans* MT8148株）培養菌液を塗布、乾燥した。その上に十分にエチレンオキサイドガスを抜いた試験片を置き、37℃、

48時間培養した後、試験片表面及び周囲の菌の発育状況を観察し、以下の基準で判定を行った。

【0036】イ) 試験片表面での菌の発育阻止状況

ー：試験片直下の寒天平板上に菌の発育阻害が全く認められない。平板上に菌は均一に発育している。

±：試験片直下の寒天平板上に菌の発育阻害効果が少し認められる。

+：試験片直下の寒天平板上に菌の発育がほとんど認められない。

++：試験片直下の寒天平板上に菌の発育が全く認められない。

【0037】ロ) 発育阻止斑の発現状況

ー：試験片周囲には菌の発育阻止斑が全く認められない。

±：試験片周囲には幅1mm未満のリング状の発育阻止斑が認められる。

+：試験片周囲には幅1mm以上2mm以下のリング状の発育阻止斑が認められる。

++：試験片周囲には幅2mmを超える発育阻止斑が認められる。

【0038】評価方法A'：37℃水中に1ヶ月間浸漬した試験片を用いて、評価方法Aと同様な評価を行った。

【0039】評価方法B：1%スクロース含有の1×10⁷CFU/ml *S. mutans* 菌液に試験片を懸垂し、37℃で24時間培養した後、試験片表面に付着したプラーク（歯垢）を染色してプラーク付着抑制効果を評価した。判定は以下の基準で行った。

ー：試験片表面へのプラーク付着の抑制がほとんど認められない。抗菌成分を含まないコントロールと比較してプラーク付着に差が認められない。

±：試験片表面へのプラーク付着が若干抑制されている。

+：試験片表面へのプラーク付着がかなり抑制されている。

++：試験片表面にほとんどプラークが認められない。

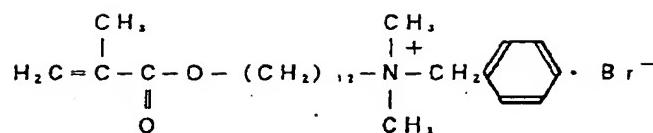
【0040】評価方法B'：37℃水中に1ヶ月間浸漬した試験片を用いて評価方法Bと同様に評価を行った。

【0041】実施例2～6

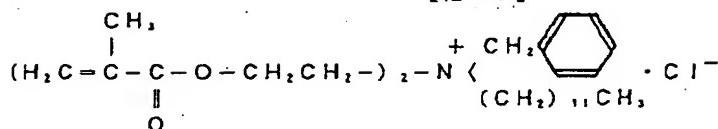
実施例1で用いた組成物Iのかわりに、上記化合物1を下記に示す化合物2～6に替えた各組成物を用いて、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。他の重合性抗菌化合物を含む組成物についても、同様な結果が得られる。

【0042】（化合物2）

【化18】

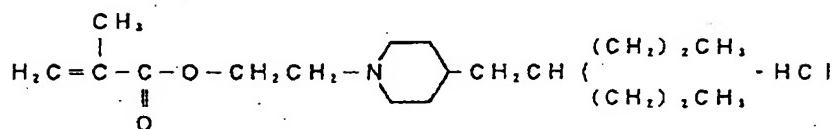


(化合物3)



(化合物4)

【化19】

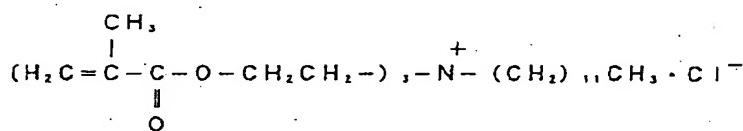
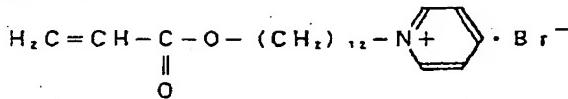


(化合物5)

(化合物6)

【化21】

【化22】



【0043】比較例1

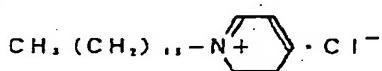
組成物Iから化合物1を除いた組成物を用いて、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0044】比較例2~5

組成物Iにおいて化合物1を下記に示す化合物7~10に替えた各組成物を用いて、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0045】(化合物7)

【化23】

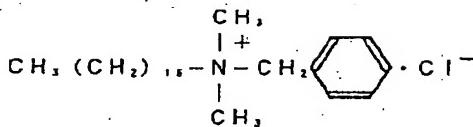


(化合物8)

【化24】

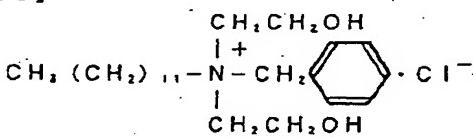


【0046】



(化合物9)

【化25】



(化合物10)

【化26】

【表1】

表 1

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	阻 止 班 の 形 成		組成物表面(直下) の菌発育阻止状況		組成物表面への アラク付着抑制状況	
			評価法A	A'	評価法A	A'	評価法B	B'
実施例 1	化合物 1	0.32	-	-	+	+	+	+
〃 2	〃 2	〃	-	-	+	+	+	+
〃 3	〃 3	〃	-	-	±	±	±	±
〃 4	〃 4	〃	-	-	±	±	±	±
〃 5	〃 5	〃	-	-	+	+	+	+
〃 6	〃 6	〃	-	-	±	±	±	±
比較例 1	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 2	化合物 7	0.32	++	-	++	-	++	-
〃 3	〃 8	〃	++	-	++	-	++	-
〃 4	〃 9	〃	++	-	++	-	++	-
〃 5	〃 10	〃	++	-	++	-	++	-

【0047】実施例 7~11

市販の5種の歯科用材料(表2に記載)に、抗菌成分として化合物1を所定量加えた各組成物を用いて試験片を作製し、評価方法A, A', B, B'に従い抗菌性を評価した。結果を表2に示す。他の重合性抗菌化合物を含む組成物についても、同様な結果が得られる。

【0048】比較例 6~10

化合物1のかわりに化合物7を用いて実施例7~11と

同様の試験片を作成し、その評価を行った。結果を表2に示す。

【0049】比較例 11~15

抗菌成分を添加せずに市販の歯科用材料をそのまま用いて、実施例7~11と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0050】

【表2】

表 2

実施例 (比較例)	歯科用材料(マーカー)	抗菌化合物	抗菌化合物含有量 (重量%)	阻止形態		組成物表面(直下) の菌発育阻止状況		組成物表面への アラート付着抑制状況	
				評価法A	A'	評価法A	A'	評価法B	B'
実施例 6	コンドロイチン、ヒト型II型胶原(グリ)	化合物1	0.3	-	-	+	+	+	+
" 7	接着剤、ハニヒテX	(グリ)	"	-	-	++	++	++	++
" 8	小窓型溝填塞剤、ヒト型II型胶原(グリ)	"	"	-	-	++	++	++	++
" 9	義歯床用ジン、J700	(GC)	"	-	-	++	++	++	++
" 10	即時重合ジン、E7111	(GC)	"	-	-	++	++	++	++
比較例 6	コンドロイチン、ヒト型II型胶原(グリ)	化合物6	0.3	++	-	++	++	++	++
" 7	接着剤、ハニヒテX	(グリ)	"	++	-	++	++	++	++
" 8	小窓型溝填塞剤、ヒト型II型胶原(グリ)	"	"	++	-	++	++	++	++
" 9	義歯床用ジン、J700	(GC)	"	++	-	++	++	++	++
" 10	即時重合ジン、E7111	(GC)	"	++	-	++	++	++	++
" 11	コンドロイチン、ヒト型II型胶原(グリ)	"	-	-	-	-	-	-	-
" 12	接着剤、ハニヒテX	(グリ)	-	-	-	-	-	-	-
" 13	小窓型溝填塞剤、ヒト型II型胶原(グリ)	"	-	-	-	-	-	-	-
" 14	義歯床用ジン、J700	(GC)	"	-	-	-	-	-	-
" 15	即時重合ジン、E7111	(GC)	-	-	-	-	-	-	-

【0051】実施例12

2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA) 9
 6. 7重量部、化合物1が3重量部、エチレングリコールジメタクリレート0.3重量部よりなる組成物をアビス系重合開始剤(V-601)によりバルク重合し、ソフトコンタクトレンズを試作した。これを直径10mm、厚さ0.1mmの平板状に成形したのち、以下の方法により抗菌性の評価を行った。

【0052】評価方法C

ソフトコンタクトレンズに比較的多く発生する真菌P.*a*

*ecilomyces liliacinus*を分離、前培養したのち胞子液を調製し、これをPDA培地(ポテト、デキストロース寒天培地)平板上にコンラージ棒で塗抹した。試料をPDA平板上に置き27℃、7日間培養した後、試料表面および周囲の菌の発育状況を観察し、以下の基準で判定を行った。

【0053】イ) 試料表面での菌の発育阻止状況

-: 試料表面および試料直下の寒天平板上に菌の発育阻害が全く認められない。

±: 試料表面および試料直下の寒天平板上に菌の発育阻

害効果が少し認められる。

十：試料表面および試料直下の寒天平板上に菌の発育がほとんど認められない。

【0054】口) 発育阻止斑の発現状況

一：試料周囲に菌の発育阻止斑が全く認められない。

±：試料周囲に若干発育阻止斑が認められる。

十：試料周囲に明瞭な発育阻止斑が認められる。

【0055】評価方法C'

37°C水中に1ヶ月間浸漬した試料を用いて、評価方法Cと同様の方法で評価を行った。評価結果を表3に示す。

【0056】実施例13~17

実施例12で用いた化合物1の代わりに、化合物2~6

表 3

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	阻 止 斑 の 形 成		試料表面(直下) の菌発育阻止状況	
			評価法C	C'	評価法C	C'
実施例12	化合物1	3.0	—	—	+	+
〃13	〃2	〃	—	—	+	+
〃14	〃3	〃	—	—	±	±
〃15	〃4	〃	—	—	±	±
〃16	〃5	〃	—	—	+	+
〃17	〃6	〃	—	—	±	±
比較例16	—	—	—	—	—	—
〃17	化合物7	3.0	+	—	+	—
〃18	〃8	〃	+	—	+	—
〃19	〃9	〃	+	—	+	—
〃20	〃10	〃	+	—	+	—

【0060】実施例18

評価方法D

コンタクトレンズ装用者の角膜感染症によくみられる緑膿菌*Pseudomonas aeruginosa*を分離、前培養した後、この菌液をBHI(ブレインハートインフージョン)寒天培地平板上にコンラージ棒で塗抹した。実施例12と同様の試料をBHI平板上に置き、37°C48時間好気培養した後、試料表面および周囲の菌の発育状況を観察し、評価方法Cと同様の評価基準に従って評価を行った。結果を表4に示す。

【0061】評価方法D'

37°C水中に1ヶ月間浸漬した試料を用いて、評価方法Dと同様の方法で評価を行った。結果を表4に示す。

【0062】実施例19

実施例18で用いた*P. aeruginosa*の代わりに、ブドウ球菌*Staphylococcus epidermidis*を用いて実施例18(評価方法Dおよ

びD')と同様の評価を行った。結果を表4に示す。

【0057】比較例16

実施例12において化合物1をHEMAに代えた組成物を用いて、実施例12と同様の評価を行った。結果を表3に示す。

【0058】比較例17~20

実施例12において化合物1を化合物7~10に代えた各組成物を用いて、実施例12と同様の評価を行った。結果を表3に示す。

【0059】

【表3】

びD')と同様の評価を行った。結果を表4に示す。

【0063】実施例20

実施例18で用いた*P. aeruginosa*の代わりに、連鎖球菌*Streptococcus pyogenes*を用いて実施例18と同様の評価を行った。結果を表4に示す。

【0064】比較例21、22、23

実施例18(実施例12)で用いた試料の成分中、化合物1をHEMAに代えた試料を用いて実施例18、19、20と同様の評価を行った。結果を表4に示す。

【0065】比較例24、25、26

実施例18(実施例12)で用いた試料の成分中、化合物1を化合物7に代えた試料を用いて実施例18、19、20と同様の評価を行った。結果を表4に示す。

【0066】

【表4】

表 4

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	使 用 菌	阻 止 斑 の 形 成		試料表面(直下) の菌発育阻止状況	
				評価法D	D'	評価法D	D'
実施例12 〃18 〃19 〃20	化合物1 〃	3.0 〃	P. liliacinus P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes	- - - -	- - - -	+	+
比較例16 〃21 〃22 〃23 〃24 〃25 〃26	— — — — 化合物7 〃	— — — — 3.0 〃	P. liliacinus P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes	- - - - +	- - - - -	- - - - +	- - - - -

実施例12、比較例16は評価法C、C'による

【0067】実施例21、22、23

メチルメタクリレート(MMA) 6.7重量部、シロキサンルメタクリレート3.0重量部、化合物1が3重量部からなる組成物をアゾビス系重合開始剤(V-601)によりバルク重合し、ハードコンタクトレンズを試作した。これを直径10mm、厚さ0.2mmの平板状に成形したのち、実施例18、19、20(評価方法DおよびD')と同様の評価を行った。結果を表5に示す。

【0068】比較例27、28、29

表 5

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	使 用 菌	阻 止 斑 の 形 成		試料表面(直下) の菌発育阻止状況	
				評価法D	D'	評価法D	D'
実施例21 〃22 〃23	化合物1 〃 〃	3.0 〃 〃	P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes	- - -	- - -	+	+
比較例27 〃28 〃29 〃30 〃31 〃32	— — — 化合物7 〃 〃	— — — 3.0 〃 〃	P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes P. aeruginosa S. epidermidis S. pyogenes	- - - +	- - - -	- - - +	- - - -

【0071】実施例24

下記に示す粉剤および液剤からなる骨セメントを試作した。粉剤と液剤を粉液比2/1(g/ml)で練和し、直径10mm、厚さ3mmの割型に填入し硬化させた。硬化物を37°C1日保存後、実施例20と同様の方法で評価を行った。結果を表6に示す。

【0072】粉剤

ポリメチルメタクリレート(PMMA) 8.9重量部

硫酸バリウム 10 " "

過酸化ベンゾイル 1 "

液剤

メチルメタクリレート(MMA) 8.8重量部

化合物1 10 "

N,N-ジエタノール-*p*-トルイジン 2 "

【0073】実施例25～29

化合物1の代わりに化合物2、3、4、5、6を用いて実施例24と同様の評価を行った。結果を表6に示す。

【0074】実施例30

MMA 95重量部、化合物1が5重量部からなる組成物を乳化重合し微粒子のポリマー（ポリマーA）を得た。これを用いて下記に示す骨セメントを試作し、実施例24と同様の評価を行った。結果を表6に示す。

【0075】粉剤

ポリマーA	89重量部
硫酸バリウム	10 "
過酸化ベンゾイル	1 "
液剤	
MMA	98重量部

表 6

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	阻止斑 の形 成		試料表面(直下) の菌発育阻止状況	
			評価法C	C'	評価法C	C'
実施例24	化合物1	約3	-	-	+	+
〃25	〃2	〃	±	-	+	+
〃26	〃3	〃	-	-	+	+
〃27	〃4	〃	±	-	±	±
〃28	〃5	〃	-	-	+	+
〃29	〃6	〃	-	-	+	+
〃30	〃1	〃	-	-	+	+
〃31	〃2	〃	-	-	+	+
〃32	〃4	〃	-	-	+	+
〃33	〃5	〃	-	-	+	+
比較例33	-	-	-	-	-	-
〃34	化合物7	約3	+	-	+	-
〃35	〃8	〃	+	-	+	-
〃36	〃9	〃	+	-	+	-
〃37	〃10	〃	+	-	+	-

【0080】実施例34、35、36

水1.00mlに化合物1を5g溶解し、コラーゲン不織布5gを浸漬した。これに硝酸セリウムアンモニウム濃度0.1mol/lの1規定硝酸溶液2.5mlを加え、窒素雰囲気下、20°Cで10時間重合した後、水、アセトンで繰り返し洗浄して、コラーゲン不織布に化合物1をグラフト重合した創傷被覆材（人工皮膚）を試作した。これを10×10mm角のシート状に切り出し抗菌性評価の試料とし、実施例18、19、20（評価方法DおよびD'）と同様の方法により評価を行った。結果を表7に示す。

N,N-ジエタノール-β-トルイジン 2 "

【0076】実施例31、32、33

化合物1の代わりに化合物2、4、5を用いて実施例30と同様の評価を行った。結果を表6に示す。

【0077】比較例33

実施例24において液剤の化合物1をMMAに代えた骨セメントを用いて実施例24と同様の評価を行った。結果を表6に示す。

【0078】比較例34～37

実施例24において化合物1を化合物7～10に代えた骨セメントを用いて実施例24と同様の評価を行った。結果を表6に示す。

【0079】

【表6】

に示す。

【0081】実施例37～41

化合物1の代わりに化合物2～6を用いて実施例34と同様の評価を行った。結果を表7に示す。

【0082】比較例38

コラーゲン不織布を用いて実施例34と同様の評価を行った。結果を表7に示す。

【0083】

【表7】

表 7

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	使 用 菌	阻 止 斑 の 形 成		試料表面(直下) の菌発育阻止状況	
			評価法D	D'	評価法D	D'
実施例 34	化合物 1	P. aeruginosa	-	-	+	+
〃 35	〃 1	S. epidermidis	-	-	±	±
〃 36	〃 1	S. pyogenes	-	-	+	+
〃 37	〃 2	P. aeruginosa	-	-	+	+
〃 38	〃 3	〃	-	-	+	+
〃 39	〃 4	〃	-	-	±	±
〃 40	〃 5	〃	-	-	+	+
〃 41	〃 6	〃	-	-	±	±
比較例 38	-	P. aeruginosa	-	-	-	-

【0084】実施例42

MMA 80重量部、化合物1が20重量部からなる組成物をアゾビス系重合開始剤(V-601)によりバルク重合し、ポリマーB(数平均分子量、約5万)を得た。残留モノマーを除くため塩化メチレンに溶解した後ヘキサンで再沈殿し、濾過してポリマーBを用いた。該ポリマーBの塩化メチレン溶液(5wt%)を調製し、これにカーテル(ポリ塩化ビニル製)を浸漬して取り出し塩化メチレンを十分に蒸散してポリマーBを表面にコーティングしたカーテルを調製した。この表面処理したカーテルと未処理のカーテルを用いて、以下の方法により抗菌性の比較評価を行った。

【0085】評価方法E：ブドウ球菌Staphylococcus epidermidisを分離、前培養した後、この菌液をBHI培地に接種し、試料を液体培地に浸漬して37°C 48時間好気培養した。試料を取り出しちラム染色して、試料表面の菌の発育状況を観察し、以下の基準で判定を行った。

【0086】-：表面処理試料において発育阻害が全く認められない(未処理試料と同等かそれ以上に菌が発育)。

±：表面処理試料において発育阻害効果が少し認められる(未処理試料よりも菌の発育が少ない)。

+：表面処理試料において菌の発育がほとんど認められない。評価結果を表8に示す。

【0087】実施例43、44、45

実施例42で用いたカーテルの代わりに、縫合糸(シルク製)、人工皮膚(ホルマール化ポリビニルアルコー

ル製)、人工血管(セグメント化ポリウレタン製)を用いて実施例42と同様の評価を行った。結果を表8に示す。

【0088】比較例39～42

ポリマーBの代わりにPMMAを用いて実施例42～45と同様の評価を行った。結果を表8に示す。

【0089】

【表8】

表 8

実施例 (比較例)	抗菌 化合物	抗菌化合物 含有量 (重量%)	試料表面の菌 発育阻止状況	
			評価法E	
実施例 42	化合物 1	20	+	
〃 43	〃	〃	+	
〃 44	〃	〃	+	
〃 45	〃	〃	±	
比較例 39	-	-	-	
〃 40	-	-	-	
〃 41	-	-	-	
〃 42	-	-	-	

【0090】

【発明の効果】以上、実施例で示したように本発明の組成物より得られる硬化体、ポリマーは抗菌成分が水に溶出することなく抗菌性が永続し、かつ抗菌性が組成物表面のみに限定される優れた医用組成物である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 213/30				
215/10				
219/02				
C O 8 F 220/34	MMQ	7242-4 J		
	MMW	7242-4 J		
220/38	MMU	7242-4 J		
220/60	MNH	7242-4 J		
	MNJ	7242-4 J		

(72) 発明者 山内 淳一
岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ
レ内